

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-335301

(43)公開日 平成11年(1999)12月7日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 47/30

識別記号

45/00

F I

A 6 1 K 47/30

C

Z

45/00

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平10-139798

(22)出願日 平成10年(1998)5月21日

(71)出願人 000004341

日本油脂株式会社

東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号

(71)出願人 391012774

中林 宣男

千葉県松戸市小金原5丁目6番20号

(71)出願人 592057341

石原 一彦

東京都小平市上水本町3-16-37

(72)発明者 宮崎 剛

茨城県つくば市梅園2-15-5

(74)代理人 弁理士 酒井 一

最終頁に続く

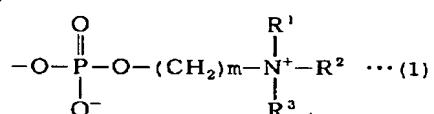
(54)【発明の名称】 眼科用製剤

(57)【要約】

【課題】有効成分を角膜上等に長時間滞留させることができる眼科用製剤を提供する。

【解決手段】重合体と薬剤成分とを含む眼科用製剤であって、前記重合体が、下記一般式(1)

【化1】

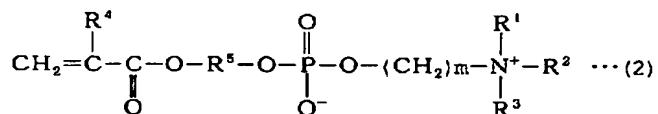
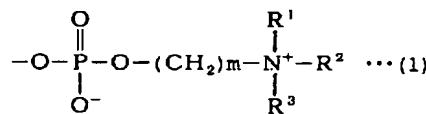


(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であって水素原子又は炭素数1~4のアルキル基、mは2~4の整数を示す。)で表されるホスホリルコリン類似基を側鎖に有する重合体からなることを特徴とする眼科用製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 重合体と薬剤成分とを含む眼科用製剤であつて、前記重合体が、下記一般式(1)

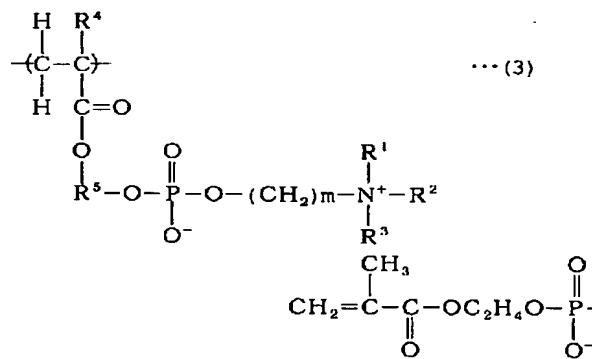
【化1】



(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であつて水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は-(B O)_n-B-で表される基(ここでBは炭素数2～12のアルキレン基を示し、nは0～10の整数を示す。)を示し、mは2～4の整数を示す。)で表されるホスホリルコリン類似基含有単量体の単独重合体、又は前記単量体及び前記単量体と共重合可能な他の単量体の共重合体である請求項1記載の眼科用製剤。

【請求項3】 前記重合体が、下記一般式(3)

【化3】



で表される2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンの単独重合体であり、且つ重量平均分子量1,000～10,000,000である請求項1～3のいずれか1項記載の眼科用製剤。

【請求項5】 前記薬剤成分が抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、角膜治療剤、血管収縮剤・充血除去剤、抗菌性剤、清涼化剤、縮瞳剤、緑内障・高眼圧症治療薬、散瞳剤、白内障治療薬、酵素製剤、防腐収斂剤、サルファ剤、抗生物質、副腎皮質ホルモン剤、抗ウイルス剤、及びこれらの混合物からなる群より選択される請求項1～4のいずれか1項記載の眼科用製剤。

【請求項6】 前記薬剤成分がグリチルリチン酸二カリウム、イブシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ペルベリン、硫酸ペルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム、塩酸

(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であつて水素原子又は炭素数1～4のアルキル基、mは2～4の整数を示す。)で表されるホスホリルコリン類似基を側鎖に有する重合体からなることを特徴とする眼科用製剤。

【請求項2】 前記重合体が、下記一般式(2)

【化2】

(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であつて水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は-(B O)_n-B-で表される基(ここでBは炭素数2～12のアルキレン基を示し、nは0～10の整数を示す。)を示し、mは2～4の整数を示す。)で表される構成単位(a)、又は構成単位(a)及び前記一般式(3)で表される構成単位以外の構成単位(b)からなり、前記構成単位(a)の割合が10～100モル%である請求項1又は2記載の眼科用製剤。

【請求項4】 前記重合体が、下記式(4)

【化4】

ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、フラビニアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾール、スルフィソミジンナトリウム、メントール、ボルネオール、カンフル、ハッカ油、塩酸ピロカルピン、ピロカルピン、サリチル酸フィゾスチグミン、エチルホスホン酸エチルバラニトロフェニルエチル、ヨウ化エコチオフェイト、臭化ジスチグミン、カルバコール、マレイン

酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール、塩酸シクロペントレート、臭化水素酸ホマトロピン、硫酸アトロピン、トロピカミド、酒石酸水素エビネフリン、カタリン、ファコリジン、グルタチオン、ピレノキシン、ペントセシルスルホン酸ナトリウム、ウロキナーゼ、 α -キモトリプシン、硝酸銀、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、トブロマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ミクロマイシン、硫酸ジベカシン、スルベニシリンナトリウム、ピマリシン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオロメトロン、イドクスウリジン、アシクロビル、水溶性アズレン、クロモダリク酸ナトリウム、塩酸オキシブロカイン、アルキルポリアミノエチルグリシン、ポリビニルアルコール・ヨウ素、インドメタシン、ヒアルロン酸ナトリウム、オフロキサシン、トラニラスト、塩酸エトラヒドロゾン、メチル硫酸ネオスチグミン、アミノエチルスルホン酸、リナ酸ベタメタゾン、及びこれらの混合物からなる群より選択される請求項1～5のいずれか1項記載の眼科用製剤。

【請求項7】 前記重合体の含有割合が0.0001～40重量%である請求項1～6のいずれか1項記載の眼科用製剤。

【請求項8】 pHが3.0～9.0であり、対生理的食塩水浸透圧比が0.5～2.3である請求項1～7のいずれか1項記載の眼科用製剤。

【発明の詳細な説明】

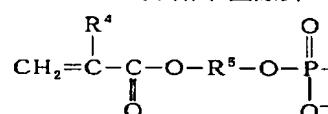
(0001)

【発明の属する技術分野】本発明は、様々な疾患の治療等のために局所的に適用できる眼科用製剤に関する。

〔0002〕

【従来の技術】眼科疾患の治療方法の一つとして、疾患の治療に有効な薬理活性を有する物質を点眼剤、眼軟膏剤等として調製し、角膜、結膜上等に局所的に適用することが広く行われている。しかし、この適用においては、有効成分を角膜上等に長時間滞留させることが困難であるという問題点がある。

【0003】有効成分を角膜上等に長く滞留させる目的で、有効成分をリポソームに内包させた眼科用製剤が開示されている（特表平2-501730号公報、国際公報）。



【0010】(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なる基であつて水素原子又は炭素数1～4のアルキル基)

開特許WO 96/19211号公報)。しかし、リポソームを使用した眼科用製剤は、リポソームの安定性が悪く長期保存後での効果が十分ではないため、有効成分を角膜上等に長く滞留させる他の手段が求められている。

【0004】ところで、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(以下MPCと略す)を重合してなる重合体は、物品の表面を被覆することにより、その表面に

- ①蛋白質が付着しにくい（例えば、高分子論文集、第46巻、第591頁、1989年）、
- ②蛋白質と接触したときに蛋白質変性を誘起しない（生体材料、第9巻、第243頁、1991年）、
- ③優れた抗血栓性（K. Ishihara et al., J. Biomed. Mater. Res., 26, 1543(1992)）

等の優れた生体適合性を付与できることが知られており、生体適合材料等としての用途において、有利な物性を有し、且つ生体における高い安全性を有する材料として使用できることが知られている。しかしながら、この高分子を、製剤中の他の有効成分を角膜上等に長時間滞留させるために使用することは従来知られていない。

{0005}

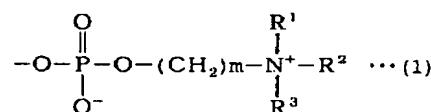
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、有効成分を角膜上等に長時間滞留させることができる眼科用製剤を提供することにある。

〔0006〕

【課題を解決するための手段】本発明によれば、重合体と薬剤成分とを含む眼科用製剤であって、前記重合体が、下記一般式(1)

[0007]

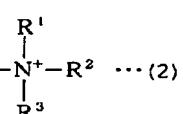
【化5】



【0008】(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であって水素原子又は炭素数1～4のアルキル基、mは2～4の整数を示す。)で表されるホスホリルコリン類似基を側鎖に有する重合体からなることを特徴とする眼剤用製剤が提供される。また、本発明によれば、前記重合体が、下記一般式(2)

[0009]

[化6]

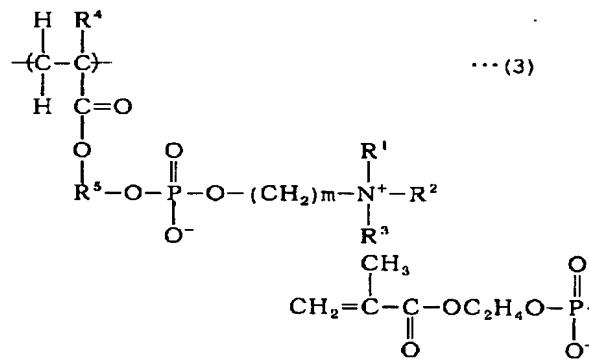


を示し、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は-(R₁O)_n-R₂-で表される基(ここでR₁は炭素数2~

12のアルキレン基を示し、nは0～10の整数を示す。)を示し、mは2～4の整数を示す。)で表されるホスホリルコリン類似基含有単量体の単独重合体、又は前記単量体及び前記単量体と共に重合可能な他の単量体の共重合体である前記眼科用製剤が提供される。さらに本発明によれば、前記重合体が、下記一般式(3)

【0011】

【化7】

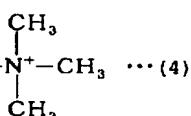


【0014】で表される2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンの単独重合体、又は2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと、これと共に重合可能な2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン以外の単量体との共重合体であり、且つ重量平均分子量1,000～10,000,000である前記眼科用製剤が提供される。さらに、本発明によれば、前記薬剤成分が抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、角膜治療剤、血管収縮剤・充血除去剤、抗菌性剤、清涼化剤、縮瞳剤、緑内障・高眼圧症治療薬、散瞳剤、白内障治療薬、酵素製剤、防腐収斂剤、サルファ剤、抗生素質、副腎皮質ホルモン剤、抗ウイルス剤、及びこれらの混合物からなる群より選択される前記眼科用製剤が提供される。さらに、本発明によれば、前記薬剤成分がグリチルリチン酸二カリウム、イップシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ペルベリン、硫酸ペルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、フラビニアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ビリドキシン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾール、スルフィソミジンナトリウム、メントール、ポルネオール、カンフル、ハッカ油、塩酸ピロカルピン、ピロカルピン、サリチル酸フィゾスチグミン、エチルホスホン酸エチルパラニトロフェニルエチル、ヨウ化エコチオフェ

【0012】(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であって水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、R⁴は水素原子又はメチル基を示し、R⁵は-(BO)n-B-で表される基(ここでBは炭素数2～12のアルキレン基を示し、nは0～10の整数を示す。)を示し、mは2～4の整数を示す。)で表される構成単位(a)、又は構成単位(a)及び前記一般式(3)で表される構成単位以外の構成単位(b)からなり、前記構成単位(a)の割合が10～100モル%である前記眼科用製剤が提供される。さらに、本発明によれば、前記重合体が、下記式(4)

【0013】

【化8】



イト、臭化ジスチグミン、カルバコール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール、塩酸シクロペントレート、臭化水素酸ホマトロピン、硫酸アトロピン、トロピカミド、酒石酸水素エピネフリン、カタリン、ファコリジン、グルタチオン、ピレノキシン、ペントセシルスルホン酸ナトリウム、ウロキナーゼ、 α -キモトリプシン、硝酸銀、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、トブライシン、硫酸シソマイシン、硫酸ミクロマイシン、硫酸ジベカシン、スルベニシリンナトリウム、ピマリシン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオロメトロン、イドクスウリジン、アシクロビル、水溶性アズレン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸オキシブロカイン、アルキルポリアミノエチルグリシン、ポリビニルアルコール・ヨウ素、インドメタシン、ヒアルロン酸ナトリウム、オフロキサン、トラニラスト、塩酸エトラヒドラゾン、メチル硫酸ネオスチグミン、アミノエチルスルホン酸、リン酸ベタメタゾン、及びこれらの混合物からなる群より選択される前記眼科用製剤が提供される。さらに、本発明によれば、前記重合体の含有割合が0.0001～40重量%である前記眼科用製剤が提供される。さらに、本発明によれば、pHが3.0～9.0であり、対生理的食塩水浸透圧比が0.5～2.3である前記眼科用製剤が提供される。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明の眼科用製剤は、特定の重合体と薬剤成分とを含む。

【0016】前記特定の重合体は、前記一般式(1)で表されるホスホリルコリン類似基を側鎖に有する重合体(以下、PC-1重合体と略す)からなる。

【0017】前記一般式(1)中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なる基であって水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、mは2～4の整数を示す。R¹、R²及びR³の炭素数が5以上の場合原料が入手困難であり、またmが1又は5以上の場合は合成が困難である。

【0018】前記PC-1重合体としては、前記一般式(2)で表されるホスホリルコリン類似基を有する単量体(以下、PC-1単量体と略す)若しくは前記一般式(1)で表されるホスホリルコリン類似基を1～2個有するマレイン酸、フマル酸、イタコン酸のエステル等の単量体の重合体、又はこれらの単量体及びこれらの単量体と共に重合可能な他の単量体の共重合体等を挙げることができる。

【0019】前記PC-1単量体としては、具体的には例えば、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート等が挙げられる。特に前記式(4)で表される化合物である2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(即ち2-メタクリロイルオキシエチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート)が、入手性等の点から好ましい。

【0020】また、PC-1単量体等の前記特定のホスホリルコリン類似基含有単量体と共に重合可能な他の単量体としては、具体的には例えばスチレン、メチルスチレン、クロロスチレン等のスチリル系単量体；酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルルピバレート等のビニル

オ)ブチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-3'-(トリエチルアンモニオ)プロピルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-4'-(トリエチルアンモニオ)ブチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-3'-(トリプロピルアンモニオ)プロピルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-4'-(トリプロピルアンモニオ)ブチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-3'-(トリブチルアンモニオ)プロピルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-4'-(トリブチルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'-(トリメチルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'-(トリメチルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'-(トリエチルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'-(トリエチルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'-(トリプロピルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'-(トリプロピルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'-(トリブチルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'-(トリブチルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'-(トリメチルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'-(トリメチルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'-(トリエチルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'-(トリエチルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'-(トリプロピルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'-(トリプロピルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'-(トリブチルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'-(トリブチルアンモニオ)ブチルホスフェート等が挙げられる。特に前記式(4)で表される化合物である2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(即ち2-メタクリロイルオキシエチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート)が、入手性等の点から好ましい。

【0020】また、PC-1単量体等の前記特定のホスホリルコリン類似基含有単量体と共に重合可能な他の単量体としては、具体的にはスチレン、メチルスチレン、クロロスチレン等のスチリル系単量体；酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルルピバレート等のビニル

エステル系单量体；メチル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、n-ブチル（メタ）アクリレート、t-ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート、ステアリル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ベンジル（メタ）アクリレート等の（メタ）アクリル酸エステル系单量体；（メタ）アクリルアミド、N, N-ジメチル（メタ）アクリルアミド、N, N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、（メタ）アクリロイルモルホリン等の（メタ）アクリルアミド系单量体；エチルビニルエーテル、n-ブチルビニルエーテル等のビニルエーテル系单量体；（メタ）アクリル酸、（メタ）アクリル酸ナトリウム塩、イタコン酸、イタコン酸ナトリウム塩、N-ビニルビロリドン等を挙げることができ、好ましくは、メチル（メタ）アクリレート、n-ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート等を挙げることができる。これらの单量体は、单独又は混合物として用いることができる。

【0021】PC-1重合体としては、好ましくは、構成単位（a）として前記一般式（3）で表される構成単位、及び構成単位（b）として前記一般式（3）で表される構成単位以外の構成単位を有する重合体からなるものを挙げることができる。

【0022】前記構成単位（a）としては、具体的には例えば前記PC-1单量体の具体例として列挙したものを重合して得られる構成単位等を挙げができる。また、前記構成単位（b）としては、具体的には例えばPC-1单量体と共に重合可能な他の单量体として上に列挙した各種の单量体を重合した際に得られる構成単位等を挙げることができ、好ましくはメチル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート及び2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート並びにこれらの混合物からなる群より選択される单量体を重合した際に得られる構成単位を挙げができる。

【0023】PC-1重合体における構成単位（a）及び構成単位（b）の含有割合は、構成単位（a）及び構成単位（b）の合計に対する構成単位（a）の割合として、10～100モル%であることが好ましい。構成単位（a）の含有割合を10モル%以上とすることにより、ホスホリルコリン類似基に由来する、薬剤成分を角膜上等に長時間滞留させ、薬剤成分の効果の発現を増強させる効果を得ることができる。

【0024】PC-1重合体の分子量は、重量平均分子量として好ましくは1,000～10,000,000、さらに好ましくは5,000～2,000,000であることが望ましい。重量平均分子量を1,000以上とすることにより、薬剤成分を角膜上等に長時間滞留

させる効果を発現することができ、また重量平均分子量を10,000,000以下とすることにより、製品の粘度を製造しやすい範囲内とすることができる。

【0025】PC-1重合体は、それ自体だけを水溶液等として眼に適用した場合でも、角膜、結膜等の保水性を向上させることにより、ドライアイ、花粉症等のアレルギー、コンタクトレンズ装用時における眼のごろごろ感や乾き目等の症状を治療又は緩和したり、またコンタクトレンズ等の使用時にコンタクトレンズへの蛋白質汚れ等の付着を防止する等の効果を発現することができるが、後述する薬剤成分と組み合わせて眼科用製剤として点眼した場合、製剤に含まれる薬剤成分を角膜上等に長時間滞留させることができ、薬剤成分の効果の発現を増強させることができる。また、PC-1重合体は、眼刺激性、細胞毒性、急性毒性等はいずれも低く、従って、PC-1重合体を含む本発明の眼科用製剤は、安全性が高いものと考えられる。

【0026】本発明の眼科用製剤中のPC-1重合体の含有割合は、特に限定されないが、0.0001～40重量%、好ましくは0.001～10重量%、さらに好ましくは0.01～2重量%であることが望ましい。

0.0001重量以上とすることにより、薬剤成分を角膜上等に滞留させる等の期待される効果を発現することができ、また40重量%以下とすることにより、製品の粘度を、角膜に物理的刺激を与えない低い値とすることができる。

【0027】PC-1重合体は、PC-1单量体等の前記一般式（1）で表されるホスホリルコリン類似基を有する单量体及び任意に添加できる他の单量体等の单量体成分をラジカル重合開始剤の存在下、脱気条件下、あるいは窒素ガス、アルゴンガス、ヘリウムガス、二酸化炭素ガス等の不活性ガス置換又は雰囲気中で、水、メタノール、エタノール等の溶媒中で加熱あるいは光を照射することにより重合させることにより製造することができる。

【0028】前記重合開始剤としては、特に限定されず通常のラジカル重合開始剤等を用いることができ、具体的には例えば過酸化ベンゾイル、過酸化ラウロイル、ジイソプロピルペルオキシジカーボネート、t-ブチルペルオキシ-2-エチルヘキサノエート、t-ブチルペルオキシペラレート、t-ブチルペルオキシジイソブチレート等の有機過酸化物；2-シアノ-2-プロピルアゾホルムアミド、1,1-アゾビス（シクロヘキサン-1-カルボニトリル）、2,2'-アゾビス（2-アミノプロパン）二塩酸塩、2,2'-アゾビス（2-メチルブチロニトリル）、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル、2,2'-アゾビス（2,4-ジメチルバレロニトリル）、2,2'-アゾビス（4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル）、4,4'-アゾビス（4-シアノ吉草酸）、2,2'-アゾビスイソ酪酸ジ

メチル、2, 2'-アゾビス(2-(5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)プロパン)二塩酸塩、2, 2'-アゾビス(2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン)二塩酸塩、2, 2'-アゾビス(2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン)、2, 2'-アゾビス(2-メチル-N-(1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル)プロピオニアミド)、2, 2'-アゾビス(2-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオニアミド)、2, 2'-アゾビスブチリルアミド二水和物、2, 2'-アゾビス(2-ヒドロキシメチル)プロピオニトリル)、2, 2'-アゾビス(2, 4, 4-トリメチルベンタン)等のアゾ系化合物; 又は過硫酸アンモニウム等の無機系過酸化物等が挙げられる。

【0029】前記重合を行う際のPC-1単量体等の前記一般式(1)で表されるホスホリルコリン類似基を有する単量体及び他の単量体の単量体成分の仕込み比は、モル比で10:90~100:0であることが好ましい。また、前記重合を行う際の前記重合開始剤の仕込み比は、単量体成分の総量に対して、好ましくは0.00001~10重量%、さらに好ましくは0.0001~5重量%とすることができる。重合温度は、-100~-150℃、好ましくは0~100℃、さらに好ましくは30~80℃とすることができる。重合時間は、30分間~100時間、好ましくは1~24時間とすることができます。

【0030】本発明の眼科用製剤中に、前記特定の重合体と併せて含まれる前記薬剤成分は、眼科疾患の治療において局所投与して角膜等上に長時間滞留させることにより有効な作用を発現する成分であれば特に限定されず、例えば、一般薬の製造(輸入)承認基準の2.基準(1)有効成分の種類、別表1に記載される薬物、又は医薬品要覧(薬業時報社)眼科用剤(p324)に掲載される薬物等を挙げることができる。

【0031】前記薬剤成分としては、例えば、グリチルリチン酸二カリウム、イプシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ペルベリン、硫酸ペルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム等の抗炎症剤; 塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤; フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム等の角膜治療剤; エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、d-1-塩酸メチルエフェドリン等の血管収縮剤・充血除去剤; スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾール、スルフィソミジンナトリウム等の抗菌性剤; メントール、ボルネオール、

カンフル、ハッカ油等の清涼化剤; 塩酸ピロカルピン、ピロカルピン、サリチル酸フィゾスチグミン、エチルホスホン酸エチルバラニトロフェニルエチル、ヨウ化エコチオフェイト、臭化ジスチグミン、カルバコール等の縮瞳剤; マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール等の緑内障・高眼圧症治療薬; 塩酸シクロペントレート、臭化水素酸ホマトロピン、硫酸アトロピン、塩酸フェニレフリン、トロピカミド、エピネフリン、酒石酸水素エピネフリン等の散瞳剤; カタリン、ファコリジン、グルタチオン、ピレノキシン、ベンタセシルスルホン酸ナトリウム等の白内障治療薬; ウロキナーゼ、 α -キモトリプシン等酵素製剤; 硝酸銀等の防腐収斂剤; スルフィソキサゾール等のサルファ剤; クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、トブライマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ミクロマイシン、硫酸ジベカシン、スルベニシリンナトリウム、ピマリシン等の抗生物質; 酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオロメトロン等の副腎皮質ホルモン剤; イドクスウリジン、アシクロビル等の抗ウイルス剤; その他硫酸亜鉛、水溶性アズレン、塩化リゾチーム、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸オキシブロカイン、アルキルポリアミノエチルグリシン、ポリビニルアルコール・ヨウ素、インドメタシン、ヒアルロン酸ナトリウム、オフロキサシン、トラニラスト、塩酸エトラヒドラゾン、メチル硫酸ネオスチグミン、アミノエチルスルホン酸、リン酸ベタメタゾン、及びこれらの混合物等を用いることができる。

【0032】本発明の眼科用製剤中の前記薬剤成分の含有割合は、薬剤成分によって異なり、特に限定されないが、0.001~10重量%であることが好ましい。

【0033】本発明の眼科用製剤のpH及び浸透圧は、特に限定されないが、点眼薬等としての液剤の場合等においては、pHが3.0~9.0であり、浸透圧が、生理的食塩水に対する浸透圧比として、0.5~2.3であることが特に好ましい。pH及び浸透圧をこの範囲内とすることにより、適用時に目に刺激を与えない眼科用製剤とすることができます。

【0034】本発明の眼科用製剤は、必須成分である前記特定の重合体及び薬剤成分の他に、必要に応じて浸透圧調整剤、pH調整剤、粘度調整剤、安定化剤、防腐剤等を含むことができる。

【0035】前記浸透圧調整剤あるいはpH調整剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、ホウ酸、ホウ砂、水酸化ナトリウム、塩酸、グリセリン等を用いることができる。

【0036】前記粘度調整剤としては、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、エチレングリコールとプロピレングリコールのランダムあるいはブロック共重合体、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム等の水溶性高分子等が挙げられる。

【0037】前記安定化剤としては、クエン酸、EDTA-2-ナトリウム塩、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

【0038】前記防腐剤としては、特に限定されないが、メチルパラベン、エチルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類や塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン等の逆性石鹼類、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム等が好ましく挙げられる。

【0039】本発明の眼科用製剤を長期保存する際には、防腐剤を添加することなく、無菌状態で充填し密栓状態で保存することが好ましい。前記密栓状態で保存する場合、容量0.5~3mlの使い捨てタイプの容器を用いることが好ましい。しかし、容器を開封後1日以上にわたり繰り返し使用する場合には、眼科用製剤中に防腐剤を添加してもよい。

【0040】また、本発明の眼科用製剤は、眼軟膏剤として調製する場合は、前記各種の成分の他に、軟膏基剤を含むことができる。前記軟膏基剤としては、特に限定されないが、ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレン、又はこれらを混合してなるもの等の油性基剤；油相と水相とを界面活性剤等により乳化させた乳剤性基剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール等からなる水溶性基剤等が好ましく挙げられる。

【0041】本発明の眼科用製剤は、水等の媒体中に前記各種の成分を溶解、懸濁、乳化等させた液剤として調製し、点眼剤、人工涙液、洗眼剤等として用いることができ、又は軟膏剤として調製し、眼軟膏剤として用いることができる。

【0042】前記点眼剤は、目の疲れ、結膜充血、紫外線その他の光線による眼炎、目のかゆみ、目のかすみ、結膜炎、ものもらい、眼瞼炎、緑内障、高眼圧症、白内障、角膜炎、角膜潰瘍、角膜上皮剥離、涙嚢炎、種々の感染症等の各種疾患の予防、治療若しくは症状緩和、又は麻酔等のためのものとして調製することができる。

【0043】前記人工涙液は、目の疲れ、ハードコンタクトレンズ若しくはソフトコンタクトレンズを装着しているときの不快感、目のかすみ等の予防、治療若しくは症状緩和、又は涙液の補助等のためのものとして調製することができる。

【0044】本発明の眼科用製剤を点眼剤又は人工涙液として使用する場合には、眼中に直接点眼して使用することができる。この際、裸眼に点眼することができるが、含有される薬剤成分が、コンタクトレンズ装用時に投薬してもよいものである場合は、ハードコンタクトレンズ、酸素透過性ハードコンタクトレンズ、非含水性ソフトコンタクトレンズ、あるいは含水性ソフトコンタクトレンズ等を装着している状態で点眼してもよい。

【0045】本発明の眼科用製剤を点眼して投与する場合、投与回数、投与量は薬剤成分によって異なり、特に限定されないが、例えば、通常の点眼剤と同様に、1日に1~12回、1回に1~6滴点眼することができる。

【0046】前記洗眼剤は、各種の眼病予防等のために目の洗浄を行うためのものとして調製することができる。

【0047】本発明の眼科用製剤を洗眼剤として使用する場合には、適当な大きさのカップ等に本発明の眼科用製剤を移し、この中で瞼の開閉を繰り返す等することにより使用することができる。また、本発明の眼科用製剤を洗瓶に入れて、直接目に注ぎ込む方法で洗眼することもできる。

【0048】前記眼軟膏剤は、緑内障、高眼圧症、白内障、角膜炎、角膜潰瘍、角膜上皮剥離、眼瞼炎、涙嚢炎、種々の感染症等の各種疾患の予防、治療若しくは症状緩和、又は麻酔等のためのものとして調製することができる。

【0049】前記眼軟膏薬の投与回数、投与量は、薬剤成分によって異なり、特に限定されないが、1日に1~3回、1回当たり約1~100mg適用することができる。

【0050】

【発明の効果】本発明の眼科用製剤は、薬剤成分と特定の側鎖を有する重合体とを含むので、薬剤成分を角膜上等に長時間滞留させることができ、薬剤成分の効果の発現を増強させることができる。従って、少ない投与回数で高い治療効果が得られる眼科用製剤として有用である。

【0051】

【実施例】以下実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0052】合成例1

単量体としてMPCを5.0g(16.9mmol)、溶媒としてエタノール50ml、重合開始剤としてアズビスイソブチロニトリル(以下AIBNと略す)25mg(全单量体100重量部に対して0.5重量部)を用い、窒素気流下、60℃で24時間重合反応を行った。反応終了後、アセトン2000ml中に沈殿させ、さらにエタノールに溶解後アセトン2000mlで再沈殿を行った後、60℃で24時間減圧乾燥を行い、固形状白色の重合体を得た。得られた重合体は水溶性であった。

【0053】収率及びGPC（展開溶媒；水、標準試料；ポリエチレングリコール）による分子量の測定結果を表1に示す。

【0054】合成例2～7

単量体及び重合開始剤として表1に示す種類及び配合量の単量体及びAINを用い、また表1に示す反応時間及び温度で反応を行った他は、合成例1と同様に操作

し、重合体を得、分子量を測定した。結果を表1に示す。また、得られた重合体中のMPCに基づく構成単位の割合を、重合体中に含まれるリンを定量することにより求めた。結果を表1に示す。

【0055】

【表1】

	合成例					
	1	2	3	4	5	6
(a)成分 MPC(g)	5	5	4.85	4.31	3.79	3.31
(b)成分 EHMA(g)			0.15			
BMA(g)				0.69	1.22	
MMA(g)						1.69
仕込みモル比 (a)成分/(b)成分	100/0	100/0	95/5	75/25	60/40	40/60
開始剤	25μg	250μg	250μg	250μg	250μg	250μg
反応時間(hr)	24	24	24	24	24	24
反応温度(℃)	60	50	50	50	50	50
収率(%)	96	98	94	98	82	45
構成単位割合 (a)成分/(b)成分	100/0	100/0	94.1/ 5.9	74.5/ 25.5	59.8/ 40.2	32.8/ 67.2
重量平均分子量	300000	680000	800000	560000	430000	170000

【0056】なお、表中に用いた略号は以下の通りである。

【0057】EHMA；2-エチルヘキシルメタクリレート

BHA；n-ブチルメタクリレート

MMA；メチルメタクリレート

実施例1

合成例1で合成し精製したMPCの重合体2.0g、塩酸エトラヒドラゾン0.02g、マレイン酸クロルフェニラミン0.01g、メチル硫酸ネオスチグミン0.005g、イプロソロン(ε-アミノカプロン酸1.0g、塩化ベンザルコニウム0.005g、グルコン酸クロルヘキシジン0.005g、及びホウ酸0.5gをとり、精製水を加えて合計100gとし、これを0.2μmのメンブランフィルターで除菌処理して点眼用製剤を

調製した。得られた点眼用製剤について、pH及び生理食塩水に対する浸透圧比を測定した。結果を表2に示す。

【0058】なお、pHの測定は、JIS Z8802(1984)に準じて行い、浸透圧比は、氷点測定法によるオズモメーター(Fiske Model-1110マイクロサンプル・オズモメーター)を用いて測定した。

【0059】実施例2～7

表2に示す種類及び量の重合体並びに薬剤成分及び他の成分を使用した他は、実施例1と同様に操作し、点眼剤を得、pH及び生理食塩水に対する浸透圧比を測定した。結果を表2に示す。

【0060】

【表2】

	実施例						
	1	2	3	4	5	6	7
重合体 量(g)	合成例1 1 2.0	合成例1 1 0.5	合成例1 1 0.1	合成例1 1 0.01	合成例2 2 0.5	合成例2 2 0.5	合成例2 2 0.5
薬 剤 アラミド グリチルリチウム 成 分 等 (g)	0.02	0.002	0.003 0.03	0.05	0.03 0.1	0.01	0.2 0.1 0.05
メチルビニルケタミン イ-アミノカプロン酸 ジアノコバラミン アミノチルスルホン酸 塩化ペニルニウム クロロブタノール バラベン グリセリン 塩化トリウム 塩化カルシウム 塩化カリウム EDTA-2Na	0.005 1.0	0.1	0.25 1.0		0.5 0.2 0.03	0.1 0.01 0.1	0.5 0.005 0.05
pH 浸透圧比 (対生理的食塩水)	5.5 0.85	5.5 0.85	5.5 0.85	6.9 1.1	6.5 0.85	6.0 0.85	6.8 1.0

【0061】なお、表中合成例1、合成例2は、それぞれ合成例1又は2で合成し精製した重合体を用いたことを示す。

【0062】実施例8～33

表3～6に示す種類及び量の重合体並びに薬剤成分及び

他の成分を使用した他は、実施例1と同様に操作し、点眼剤を得た。

【0063】

【表3】

	実施例						
	8	9	10	11	12	13	14
重合体 量(g)	合成例3 x0.5	合成例4 x0.5	合成例5 x0.5	合成例6 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5
薬剤 成分 量(g)	塩クロペン トート 1	剤水酸ホマ トロビン 0.5	塩アトロビン 1	塩フェニレフ リソ 5	トロビドミ ン 0.5	塩ビロカル ビン 1	塩キシブ ロウイン 0.05

【0064】

【表4】

	実施例						
	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1
重合体 量(g)	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5
薬剤 成分 量(g)	塩カツツ リソ 0.05	エリスロマイ シン 0.5	ラクトビオ ン 0.5	テトラサイ クリン 0.2	ピマリシ ン 5	アシクロビル 3	アレニゾロン 0.25

【0065】

【表5】

	実施例						
	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
重合体 量(g)	合成例1 x0.5	合成例1 x0.5	合成例2 x0.5	合成例2 x0.5	合成例2 x0.5	合成例2 x0.5	合成例2 x0.5
薬剤 成分 量(g)	リソカムタ ソル 0.01	フルオロメ トソル 0.1	インドメタシ ン 0.5	アズレン 0.02	塩リソチム トナトリウム 0.5	クロモグリク 酸ナトリウム 2	ビレニキシ ン 0.05

【0066】

【表6】

	実施例				
	29	30	31	32	33
重合体 量(g)	合成例2 ×0.5	合成例2 ×0.5	合成例2 ×0.5	合成例2 ×0.5	合成例2 ×0.5
薬剤 成分 量(g)	エピクリン ロール 2	塗膜ガルテオ チモール 0.25	マレイン チモール 0.25	ファコリジン グリチオン 0.015	グリチオン 2

【0067】実施例34

合成例1で合成し精製した重合体1gと、薬剤成分のモデルとしてのフルオレセインとを生理的食塩水($\text{pH}=6.8$ 、対生理的食塩水浸透圧比1.0)に溶解して100mlとし、フルオレセイン100ppmを含む眼科用製剤モデルを調製した。

【0068】この眼科用製剤モデル $50\mu\text{m}$ を、内径1.2mm、長さ1cmのアセチルセルロース製の中空糸中に、シリンジを用いて注入した後、直ちに生理的食塩水 $120\mu\text{l}$ を注入して洗浄した。

【0069】なお、内径1.2mm、長さ1cmの中空糸の中空部の体積($70\mu\text{l}$)は、眼中の涙液量に相当し、また、眼科用製剤モデルの使用量 $50\mu\text{l}$ は点眼薬の約1滴分に相当し、また、生理的食塩水 $120\mu\text{l}$ は、1時間に分泌される涙の量に相当する。

【0070】続いて、70%エタノール水溶液 $200\mu\text{l}$ を注入し、流出した液 $200\mu\text{l}$ を採取した。この液を蒸留水にて希釈し 2ml としたのち、蛍光光度計(励起波長 490nm 、検出波長 520nm)で蛍光強度を測定したところ、 1578 ± 263 であった。

【0071】比較例1

合成例1で合成し精製した重合体を添加しなかった他は実施例34と同様に操作し、蛍光強度を測定したところ、 34 ± 28 であった。

【0072】実施例34及び比較例1の結果より、特定の重合体及び薬剤成分を含む本発明の眼科用製剤は、涙によって洗われる部位において、薬剤成分のみを含む製剤より多く、適用された部位に滞留することが分かる。

【0073】実施例35

6匹のウサギのそれぞれの片眼にラウリル硫酸ナトリウムの1%水溶液を1日当たり3回、1~2滴/1回で6日間点眼し、人工的に炎症を起こさせた。

【0074】ウサギを2匹づつ3群に分け、第1群には、炎症を起こさせた側の眼に実施例3で調製した点眼用製剤を1日あたり1回、1~3滴/1回で点眼することにより治療し、炎症を起こさせない側の眼と比較することにより経過を観察した。

【0075】第2群では、MPCの重合体を添加しなかった他は実施例3と同様に操作して調製した点眼用製剤を用いた他は、第1群と同様に操作し、経過を観察した。

【0076】第3群では、塩酸ナファゾリン、マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸二カリウム及びイップシロンアミノカプロン酸を添加しなかった他は実施例3と同様に操作して調製した点眼用製剤を用いた他は、第1群と同様に操作し、経過を観察した。

【0077】その結果、第1群においては、炎症が2例とも治療開始後3日目に回復した。第2群においては、炎症が2例とも治療開始後5日目に回復した。第3群においては、炎症が2例とも治療開始後10日目に回復した。

【0078】また、第1~3群のいずれにおいても、製剤の投与による副作用と思われる反応は何も観察されなかった。

【0079】以上の結果から、本発明の眼科用製剤は、薬剤成分のみを含む製剤や、MPC重合体のみを含む製剤に比べて、優れた治療効果を有していることが分かる。また、ウサギの眼における薬剤による刺激に対する感受性は一般にヒトより高いので、本実施例の結果から、本発明の眼科用製剤はヒトに対して投与した場合も有効かつ安全に使用できることが期待される。

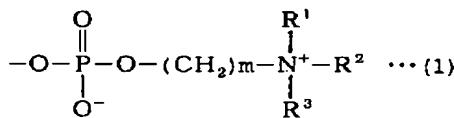
フロントページの続き

(72)発明者 中田 伸治
茨城県つくば市春日2-26-2
(72)発明者 安藤 亮太
茨城県つくば市春日2-26-2

(72)発明者 中林 宣男
千葉県松戸市小金原5-6-20
(72)発明者 石原 一彦
東京都小平市上水本町3-16-37

CLAIMS

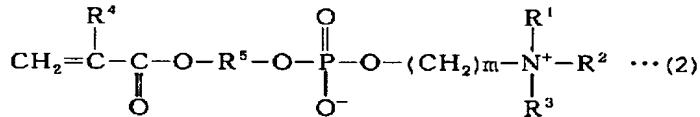
1. A preparation for ophthalmic use comprising a polymer and a medicinal ingredient, wherein the polymer is a polymer having 5 a phosphorylcholine-like group represented by the following formula (1):



(wherein R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s), and m 10 represents an integer of 2 to 4) at the side chain.

2. The preparation for ophthalmic use as claimed in claim 1, wherein the polymer is

a homopolymer of a monomer containing a 15 phosphorylcholine-like group represented by the following formula (2):

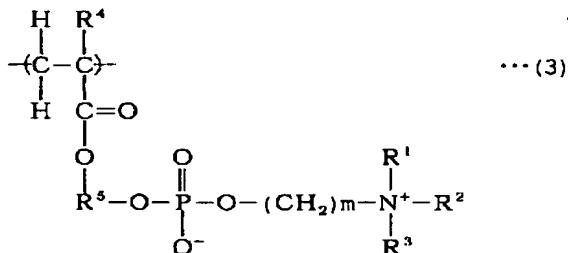


wherein R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s), R^4 represents 20 a hydrogen atom or a methyl group, R^5 represents a group represented by $-(\text{BO})_n-\text{B}-$ (wherein B represents an alkylene group having 2 to 12 carbon atoms, and n represents an integer of 0 to 10), and m represents an integer of 2 to 4; or

a copolymer of the monomer and any other monomer 25 copolymerizable with said monomer.

3. The preparation for ophthalmic use as claimed in claim 1 or 2, wherein the polymer comprises

a structural unit (a) represented by the following formula (3):

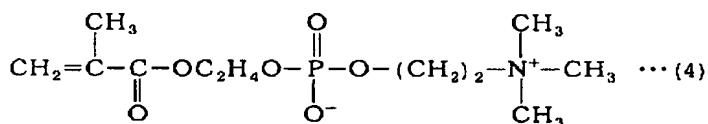


5

wherein R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s), R^4 represents a hydrogen atom or a methyl group, R^5 represents a group represented by $-(\text{BO})_n-\text{B}-$ (wherein B represents an alkylene group having 2 to 12 carbon atoms, and n represents an integer of 0 to 10), and m represents an integer of 2 to 4; or

10 a mixture of the structural unit (a) and a structural unit (b) which is a structural unit other than the structural unit represented by the formula (3), wherein the ratio of said 15 structural unit (a) is 10 to 100 mol%.

4. The preparation for ophthalmic use as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein the polymer is a homopolymer of 2-(methacryloyloxy)ethyl phosphorylcholine represented by the 20 following formula (4):



having a weight-average molecular weight of 1,000 to 10,000,000.

5. The preparation for ophthalmic use as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein the medicinal ingredient is selected from the group consisting of anti-inflammatory agent, antihistamic agent, therapeutic agent for corneal disease,
5 vasoconstrictor, decongestant, antibacterial agent, refrigerant, miotic, glaucoma, anti-ocular hypertension agent, mydriatic, anti-cataract agent, enzyme formulation, antiseptic styptic, sulfa drug, antibiotic, adrenocortical hormone, antiviral agent, and a mixture thereof.

10

6. The preparation for ophthalmic use as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein the medicinal ingredient is selected from the group consisting of dipotassium glycyrrhizinate, ϵ -aminocaproic acid, allantoin, berberine chloride, berberine sulfate, sodium azulene sulfonate, zinc sulfate, zinc lactate, lysozyme chloride, diphenhydramine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, sodium flavin adenine dinucleotide, cyanocobalamin, retinol acetate, retinol palmitate, pyridoxine hydrochloride, panthenol, calcium pantothenate,
20 sodium pantothenate, sodium chondroitin sulfate, epinephrine, epinephrine hydrochloride, ephedrine hydrochloride, tetrahydrozoline hydrochloride, naphazoline hydrochloride, naphazoline nitrate, phenylephrine hydrochloride, d1-methylephedrine hydrochloride, sulfamethoxazole, sodium sulfamethoxazole, sulfisoxazole, sodium sulfisomidine, menthol, borneol, camphor, peppermint oil, pilocarpine hydrochloride, pilocarpine, physostigmine salicylate, ethyl p-nitrophenyl ethylphosphonat, ethyl-p-nitrophenyl-phosphonate, echothiophate iodide,

distigmine bromide, carbacol, timolol maleate, befunolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, cyclopentolate hydrochloride, homatropine hydrobromide, atropine sulfate, tropicamide, epinephrine bitartrate, catalin, phacolysin,
5 glutathione, pirenoxin, sodium pentacecyl sulfonate, urokinase, α -chymotrypsin, silver nitrate, chloramphenicol, erythromycin, erythromycin lactobionate, oxytetracycline hydrochloride, kanamycin sulfate, bekanamycin sulfate, gentamicin sulfate, tobramycin, sisomicin sulfate, micromycin
10 sulfate, dibekacin sulfate, sulbenicillin sodium, pimaricin, hydrocortisone acetate, prednisolone acetate, sodium dexamethasone phosphate, dexamethasone, triamcinolone acetonide, fluorometholone, idoxuridine, acyclovir, water-soluble azulene, sodium cromoglycate, oxibuprocaine
15 hydrochloride, alkylpolyaminoethylglycine, iodine-polyvinyl alcohol, indomethacin, sodium hyaluronate, ofloxacin, tranilast, tetrahydrazone hydrochloride, neostigmine methylsulfate, aminoethylsulfonic acid, betamethasone phosphate, and a mixture thereof.

20

7. The preparation for ophthalmic use as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein the content ratio of the polymer is 0.0001 to 40% by weight.

25 8. The preparation for ophthalmic use as claimed in any one of claims 1 to 7, having a pH of 3.0 to 9.0 and an osmotic pressure ratio of 0.5 to 2.3 to physiological saline.

[0050]

Effect of the Invention

Since the preparation for ophthalmic use of the present invention includes a medicinal ingredient and a polymer having 5 a specific side chain, the medicinal ingredient can be retained, for example, on the cornea for a long period of time, making it possible to enhance the effect of the medicinal ingredient.

As a result, the preparation of the present invention is useful as a preparation for ophthalmic use which exerts a strong 10 effect even with low dose frequency.